

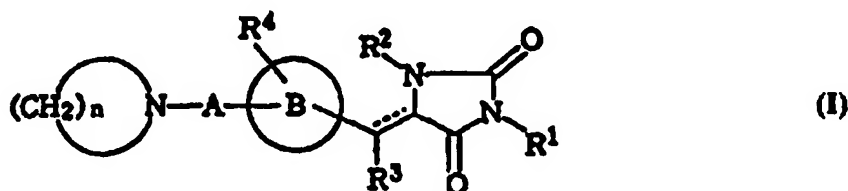


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 403/10, 409/06, 409/14, 233/64, 233/96, A61K 31/55, 31/415, 31/395, 31/445		A1	(11) 国際公開番号 WO95/29910
			(43) 国際公開日 1995年11月9日(09.11.95)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/00817 (22) 国際出願日 1995年4月26日(26.04.95) (30) 優先権データ 特願平6/91227 1994年4月28日(28.04.94) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 野田一生(NODA, Ichio)[JP/JP] 〒050 北海道室蘭市みゆき町三丁目289番62号 Hokkaido, (JP) 岩田正洋(IWATA, Masahiro)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮三丁目13番1-409 Ibaraki, (JP) 森田琢磨(MORITA, Takuma)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮一丁目1番1-208 Ibaraki, (JP) 越谷和雄(KOSHIYA, Kazuo)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市春日二丁目35番2-304 Ibaraki, (JP) 坂本修一(SAKAMOTO, Synichi)[JP/JP] 〒300-12 茨城県牛久市神谷6丁目19番27号 Ibaraki, (JP)		木村武徳(KIMURA, Takenori)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市梅園二丁目11番3-701 Ibaraki, (JP) 村上 猛(MURAKAMI, Takeshi)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮三丁目13番1-422 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(KE, MW, SD, SZ, UG). 添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。	

(54) Title : IMIDAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 イミダゾリジンジオン誘導体



(57) Abstract

An imidazolidinedione derivative represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, each having an anti-PCP(phencyclidine) effect and being useful as a psychotropic drug, etc. In said formula, n represents an integer of 2 to 9; A represents lower alkylene; ring B represents thiophene or benzene; R¹ and R² represent each independently hydrogen, or (un)substituted lower alkyl or aralkyl; R³ represents hydrogen or hydroxy; R⁴ represents hydrogen, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy or lower alkoxy-lower alkoxy; and symbol ----- represents a single or double bond.

明 細 書

イミダゾリジンジオン誘導体

技術分野

本発明は、医薬、殊に抗PCP（フェンサイクリジン）作用を有する新規イミダゾリジンジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、及び該誘導体を有効成分とする抗PCP薬に関する。

背景技術

PCPは、陰性症状を含む精神分裂病の諸症状に酷似した精神症状を誘発することが知られている [Am. J. Psychiat., 135, 1081(1987)]。一方、PCPを動物に投与すると種々の異常行動が誘発される。このことから動物のPCP誘発異常行動を特異的に抑制する（抗PCP作用）薬物は、人間における精神分裂病の治療薬として有用であると考えられる。またPCPがNMDA受容体阻害作用を有することから、これら抗PCP作用を有する薬物は、NMDA受容体の機能低下に起因すると考えられる疾患、すなわち老年痴呆における記憶・認知障害やせん妄などの問題行動の治療薬としても有用であると考えられる。

従来、精神分裂病の治療薬としては主としてドパミン受容体の遮断薬が用いられてきた。しかしながら、これらドパミン遮断薬は陰性症状に対して効果が少ないばかりでなく、錐体外路症状などの副作用を発現するという問題がある [T. I. P. S., 13, 116(1992)]。

これに対して、特異的な抗PCP薬は、ドパミン遮断薬が奏功しない精神分裂病の陰性症状をも改善し、一方でドパミン遮断薬のような副作用を有さないという点で優れている。

先に本発明者等は、新規なセリン誘導体に抗PCP作用を有することを見出し、WO 93/20053又はWO 94/25450で

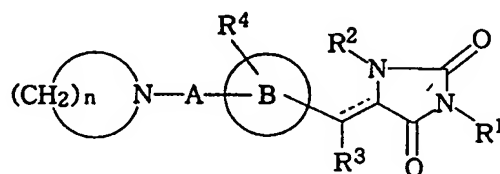
報告している。

一方、イミダゾリジンジオン誘導体としては、5-[(5-フェニル-2-チエニル)メチル]-2,4-イミダゾリジンジオン誘導体(ヨーロッパ公開特許EP 5647号公報)が、N-[5-[(2,5-デオキソ-4-イミダゾリジニル)メチル]-2-チエニル]アセトアミド(Helv.Chim.Acta 1971,54(1),343-51)が、5-[ビフェニルメチレン]-2,4-イミダゾリジンジオン、5-(チエニルメチレン)-2,4-イミダゾリジンジオン等のアリアルヒダントイン誘導体(特開平2-62864号)が知られているが、抗PCP作用については何ら開示されていない。

発明の開示

本発明者らは、特異的で優れた抗PCP作用を有する化合物を鋭意研究した結果、イミダゾリジンジオン誘導体、殊に含窒素シクロアルキル低級アルキル基で置換された(フェニル又はチエニル)メチル-2,4-イミダゾリジンジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩に優れた抗PCP作用を有することを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、一般式(I)



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

n : 2 ~ 9 の整数

A : 低級アルキレン基

B 環 : チオフェン環又はベンゼン環

R¹, R² : 同一又は異なって水素原子, 又は置換若しくは未置換の低級アルキル基あるいはアラルキル基

R³: 水素原子又は水酸基

R⁴: 水素原子, 低級アルキル基, 水酸基, 低級アルコキシ基
又は低級アルコキシ低級アルコキシ基

-----: 単結合又は二重結合)

で示されるイミダゾリジンジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。好ましくは, B環がチオフェン環であるイミダゾリジンジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

一般式(I)で示されるイミダゾリジンジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物である。また, 上記イミダゾリジンジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする抗PCP薬である。

好ましくは, 抗PCP薬が, 向精神薬, 抗精神分裂病薬, 抗痴呆薬, 痴呆に伴う問題行動改善薬, 小児期の精神遅滞の治療薬及び/又は自閉症の治療薬である。

以下, 本発明化合物(I)につき, 詳細に説明する。

尚, 本明細書の一般式の定義において, 特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数が1~6個の直鎖または分岐状の炭素鎖を意味する。

(CH₂)_nNで表わす環における含窒素飽和ヘテロ環とは, 3~10員の窒素1個を含む飽和ヘテロ環であり, 具体的にはアジリジン, アゼチジン, ピロリジン, ピペリジン, ヘキサヒドロ-1H-アゼピン, オクタヒドロアゾシン, オクタヒドロ-1H-アゾニン又はデカヒドロアゼシンであり, 好ましくは5~7員含窒素飽和ヘテロ環である。

「低級アルキレン基」としては, 具体的には例えばメチレン基, エチレン基, メチルメチレン基, トリメチレン基, 1-メチルエチレン基, 2-メチルエチレン基, テトラメチレン基, 1-メチルトリメチレン基, 2-メチルトリメチレン基, 3-メチルトリメチレン基, 1-エチルエチレン基, 2-エチルエチレン基, 1, 2-ジ

メチルエチレン基, プロピルメチレン基, ペンタメチレン基, 1-メチルテトラメチレン基, 2-メチルテトラメチレン基, 3-メチルテトラメチレン基, 4-メチルテトラメチレン基, 1-エチルトリメチレン基, 2-エチルトリメチレン基, 3-エチルトリメチレン基, 1, 1-ジメチルトリメチレン基, 2, 2-ジメチルトリメチレン基, 3, 3-ジメチルトリメチレン基, ヘキサメチレン基, 1-メチルペンタメチレン基, 2-メチルペンタメチレン基, 3-メチルペンタメチレン基, 4-メチルペンタメチレン基, 5-メチルペンタメチレン基, 1, 1-ジメチルテトラメチレン基, 4, 4-ジメチルテトラメチレン基等が挙げられる。これらの基のうち炭素数1~4個のアルキレン基が好ましくメチレン基, メチルメチレン基, エチレン基, トリメチレン基, テトラメチレン基が好適である。

R¹, R²において, 「低級アルキル基」としては, 具体的には例えばメチル基, エチル基, プロピル基, イソプロピル基, ブチル基, イソブチル基, sec-ブチル基, tert-ブチル基, ペンチル(アミル)基, イソペンチル基, ネオペンチル基, tert-ペンチル基, 1-メチルブチル基, 2-メチルブチル基, 1, 2-ジメチルプロピル基, ヘキシル基, イソヘキシル基, 1-メチルペンチル基, 2-メチルペンチル基, 3-メチルペンチル基, 1, 1-ジメチルブチル基, 1, 2-ジメチルブチル基, 2, 2-ジメチルブチル基, 1, 3-ジメチルブチル基, 2, 3-ジメチルブチル基, 3, 3-ジメチルブチル基, 1-エチルブチル基, 2-エチルブチル基, 1, 1, 2-トリメチルプロピル基, 1, 2, 2-トリメチルプロピル基, 1-エチル-1-メチルプロピル基, 1-エチル-2-メチルプロピル基が挙げられ, 好ましくは炭素数1~3個のアルキル基である。

「アラルキル基」としては, 前記「低級アルキル基」の任意の水素原子がフェニル基やナフチル基などの炭素環アリール基で置換さ

れた基であり、具体的にはベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、メチルフェニルエチル基、フェニルブチル基、メチルフェニルプロピル基、エチルフェニルエチル基、ジメチルフェニルエチル基、フェニルペンチル基、メチルフェニルブチル基、フェニルヘキシル基、メチルフェニルペンチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ナフチルプロピル基、ナフチルブチル基、ナフチルペンチル基、ナフチルヘキシル基等が挙げられる。好ましくは、ベンジル基又はフェネチル基である。

上記低級アルキル基あるいはアラルキル基は、任意の位置に置換基で置換されていてもよい。

該置換基として、好ましくはハロゲン原子、水酸基、オキシ基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルカノイル基、アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、アロイル基、アロイルオキシ基、チオ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルコキシスルホニル基、スルホン酸基又は低級アルキルスルホニル基である。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、これらの基のうち、好ましくは炭素数1～3個のアルコキシ基であり、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基である。

「アリアルオキシ基」としては、フェノキシ基、ナフチルオキシ基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）カルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、2-メチルブトキシカルボニル基、1,2-ジメチルプロポキシカルボニル基、1-エチルプロポキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられ、これらのカルボニル基のうち、好ましくは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基である。

「低級アルカノイル基」としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基又はヘキサノイル基等が挙げられる。

「低級アルカノイルアミノ基」としては、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、イソプロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基又はヘキサノイルアミノ基等が挙げられる。

「モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノ基」とは、上記低級アルキル基の1~2個が置換したアミノ基を意味し、具体的に例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチル（アミル）アミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、tert-

ペンチルアミノ基等のモノ低級アルキルアミノ基，ジメチルアミノ基，エチルメチルアミノ基，ジエチルアミノ基，ジプロピルアミノ基，ジイソプロピルアミノ基，ジブチルアミノ基，ジイソブチルアミノ基等のジ低級アルキルアミノ基が挙げられ，これらの基のうち，好ましくは，アミノ基，メチルアミノ基，エチルアミノ基，ジメチルアミノ基，ジエチルアミノ基である。

「アロイル基」とは，フェニル基，トリル基，キシリル基又はナフチル基等のアリール基にカルボニル基が結合した基を意味し，具体的にはベンゾイル基，トルオイル基，キシロイル基又はナフトロイル基が挙げられる。

「アロイルオキシ基」とは，アロイル基にオキシ基が結合した基を意味し，具体的には，ベンゾイルオキシ基，トルオイルオキシ基，キシロイルオキシ基又はナフトイルオキシ基が挙げられる。

「低級アルキルチオ基」としては，メチルチオ基，エチルチオ基，イソプロピルチオ基が挙げられる。

「低級アルキルスルフィニル基」としては，メチルスルフィニル基，エチルスルフィニル基，プロピルスルフィニル基等が挙げられる。

「低級アルコキシスルホニル基」としては，メトキシスルホニル基，エトキシスルホニル基，プロポキシスルホニル基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニル基」としては，メチルスルホニル基，エチルスルホニル基，プロピルスルホニル基等が挙げられる。

R⁴において，「低級アルキル基」又は「低級アルコキシ基」は，前述の通りであり，「低級アルコキシ低級アルコキシ基」としては，前記低級アルコキシ基の任意の位置に低級アルコキシ基が置換した基を意味し，具体的には，メトキシメトキシ基，エトキシメトキシ基，プロポキシメトキシ基，イソプロポキシメトキシ基，ブトキシメトキシ基，イソブトキシメトキシ基，メトキシエトキシ基，エト

キシエトキシ基，メトキシプロポキシ基，エトキシプロポキシ基等が挙げられ，これらの基のうち，好ましくは，メトキシメトキシ基，エトキシメトキシ基，エトキシメトキシ基，エトキシエトキシ基である。

本発明化合物は酸又は塩基と塩を形成する場合もある。かかる酸との塩としては，塩酸，臭化水素酸，硫酸，硝酸又はリン酸等の無機酸やギ酸，酢酸，プロピオン酸，シュウ酸，マロン酸，コハク酸，フマル酸，マレイン酸，乳酸，リンゴ酸，クエン酸，酒石酸，炭酸，ピクリン酸，メタンスルホン酸，エタンスルホン酸又はグルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

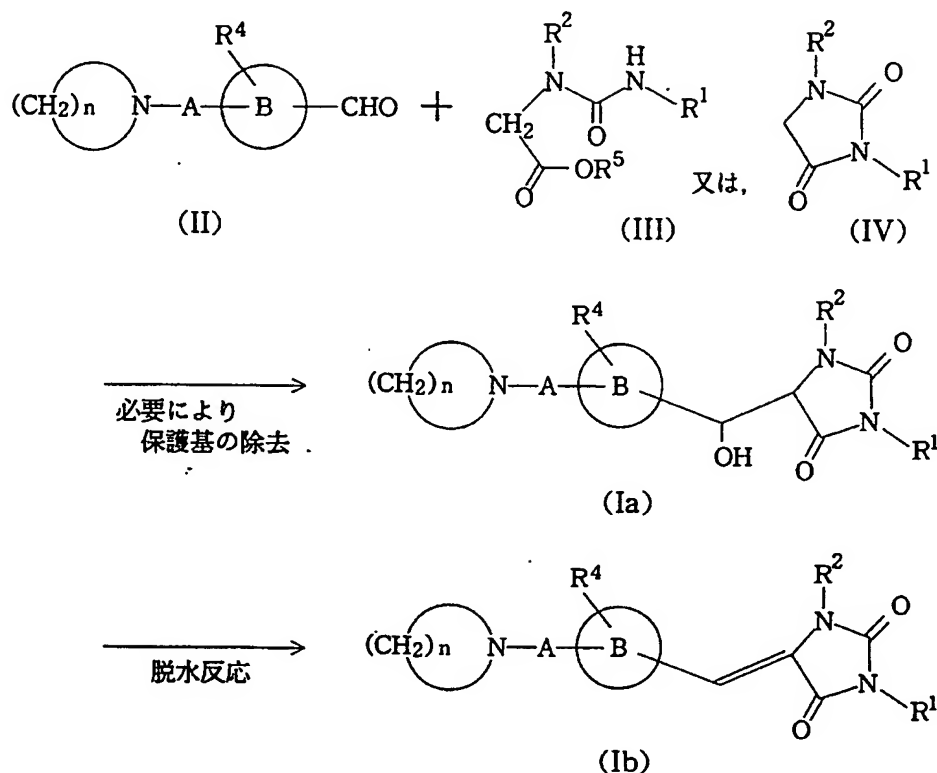
また塩基との塩としては例えばリチウム，ナトリウム，カリウム，マグネシウム，カルシウム又はアルミニウム等の無機塩基と，メチルアミン，エチルアミン，エタノールアミン等の有機塩基との付加塩や，リジン又はオルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。

また，本発明化合物は，不斉炭素原子を含有する場合があり，これに基づく光学異性体が存在する。更に，2個以上の不斉炭素原子を有するときは，これに基づくジアステレオ異性体が存在する。本発明にはこれらの異性体の混合物や単離されたものが含まれる。

さらに，本発明化合物は水和物又はメタノールもしくはエタノール等の溶媒和物又は結晶多形を形成することができる。以上，本発明化合物について詳述したがこれらはすべて本発明に包含される。

(製造法)

本発明化合物は、種々の合成法を適用して製造することができる。
以下にその代表的な製造法を例示する。



(式中、R⁵は低級アルキル基を意味する。以下同様。)

本発明化合物 (I a) は一般式 (II) で示されるアルデヒド化合物に一般式 (III) で示される尿素化合物を反応させ、縮合によりイミダゾリジンジオンを形成させることにより製造される。

又、本発明化合物 (I a) は一般式 (II) で示されるアルデヒド化合物に一般式 (IV) で示されるイミダゾリジンジオン化合物を反応させることにより製造される。

本反応は、テトラヒドロフラン (THF)、エーテル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド (DMF) 等の有機溶媒中、化合物 (III) を塩基、例えばブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス (トリメチルシリル) アミドなどで活性化し、これに

反応対応量の化合物 (II) を加えて冷却下乃至室温下例えば、 -80°C ～室温下で行なわれる。

保護基の除去は、常法に従って行えばよく、例えばベンジル系の保護基のときは、還元や酸化により、またアシル系の保護基やウレタン型の保護基は、酸性又は塩基性条件下に加水分解することにより、 t -ブチル基はトリフルオロ酢酸又はメタノール及び濃塩酸との混液で処理することにより、メチル基やエチル基は塩基性条件下に加水分解すれば容易に除去される。

この方法によれば化合物 (II) と化合物 (III)、又は化合物 (II) と化合物 (IV) は等モルで反応することができる。

更に本発明化合物 (I b) は化合物 (I a) を塩基条件下 (ナトリウムエトキシド/エタノール) 脱水反応により製造される。

又、本発明化合物 (I b) は、化合物 (II) と化合物 (III) を反応させた後、脱水反応を行い、その後縮合によりイミダゾリジンジオンを形成することにより製造される。

本発明化合物の内、B環の置換基 R^4 が水酸基である化合物は R^4 が低級アルコキシ低級アルコキシ等である化合物を常法により加水分解することによっても製造される。

以上このようにして製造された本発明化合物は遊離のままあるいはその塩として単離・精製される。

これらの製法により製造された本発明化合物は、遊離のままあるいはその塩として単離され、精製される。本発明の製法において最終的に少量の酸で処理すると遊離化合物として単離されるが、大量の酸で処理すれば塩とし単離することができる。単離、精製は抽出、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

こうして得られた遊離化合物またはその塩は通常の造塩反応に付すことによりさらに別の塩に導くことができる。

なお、本発明化合物には前記の如く、不斉炭素原子 2 個有する場

合があり光学異性体が存在することができる。

これらの異性体は適切な塩と再結晶する分別結晶化やカラムクロマトグラフィーなどの常法により分割することができる。すなわち、ジアステレオマー (R, R) 体と (S, S) 体, (R, S) 体と (S, R) 体として分割される。ジアステレオ体はエナンチオマーとし存在し、一般的に光学分割用のカラム分離あるいは適切な塩と再結晶することにより2つに分割することができ単一の光学異性体とすることができる。

産業上の利用可能性

本発明化合物 (I) は特異的な抗 PCP 作用を有し、これに基づく向精神薬、抗精神分裂病薬、アルツハイマー病などに対する抗痴呆薬、痴呆に伴うせん妄などの問題行動改善薬、及び／又は小児期の精神遅滞や自閉症の治療薬として有用である。

本発明化合物 (I) の抗 PCP 作用は、以下の試験方法によって確認された。

抗 PCP 作用試験

実験方法

ウィスター系雄性ラット (n = 8) (体重 200 ~ 300 g) に PCP (3 mg / kg) を皮下投与し、30 分後にホールボードアパラタス (HBA) に入れた。被験化合物 (10 mg / kg) は、PCP の投与 15 分前に皮下投与した。HBA は、床に直径 4 cm の穴 16 個を施し、周囲に高さ 20 cm の壁を有する縦横 40 cm のオープンフィールドである [Psychopharmacology, 52, 271 (1977)]。

HBA におけるラットの運動量 (9 分割した床の区画を移動する回数 (Locomotion)) および探索行動 (穴に頭を入れる回数 (Dipping)) を 5 分間にわたり測定した。また、PCP (3 mg / kg) を皮下投与したウィスター系雄性ラット (n = 8) を対照群とした。

この薬理試験において本発明化合物は、PCP により誘発された

運動量の増大および探索行動の低下に対し、統計学的に有意に（マンホイットニーUテストによる対照群との比較）拮抗した（下表）。

表 1

実施例 1	運動量の増大	10mg/kg・sc	(P < 0.01)
	探索行動の低下	10mg/kg・sc	(P < 0.05)

本発明化合物（I）又はその塩の一種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常用いられる製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、パッカ、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、経口用液剤（シロップ剤を含む）、注射剤、吸入剤、坐剤、経皮用液剤、軟膏、経皮用貼付剤、経粘膜貼剤（例えば口腔内貼付剤）、経粘膜用液剤（例えば経鼻用液剤）などに調製され、経口的又は非経口的に投与される。

製剤用の担体や賦形剤としては固体又は液体状の非毒性医薬用が挙げられる。これらの例としては、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが例示される。

本発明化合物の臨床的投与量は、適用される患者の疾患、体重、年齢や性別、投与ルート等を考慮して適宜設定されるが、通常経口成人1日当たり0.1～1000mg、好ましくは1～200mg、静注で成人1日当たり0.1～100mg好ましくは0.3～30mgであり、これを1回あるいは2～4回に分けて投与する。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。尚、実施例化合物の製造する際、原料が新規なものは、参考例として説明する。

参考例 1

1-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン 5.00 g の DMF 溶液 50 ml に氷冷下水素化ナトリウム (60%油性) 1.90 g を加え 1 時間攪拌した後、ベンジルブロミド 6.6 ml を加え更に 2 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml \times 3) で抽出した。有機抽出層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル/メタノール = 40 : 10 : 1) により精製し、3-ベンジル-1-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン 7.82 g を得た。

質量分析値 (m/z) : FAB Pos. 205 ($M^+ + 1$, base peak)

核磁気共鳴スペクトル (90 MHz, $CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 2.98 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.10 ~ 7.49 (5H, m).

参考例 2

2,4-イミダゾリジンジオン 1.2 g, 3-ブロモベンジルブロミド 3.0 g, 水素化ナトリウム (60%油性) 480 mg を用いて参考例 2 の方法に従い、3-(3-ブロモフェニル)メチル-2,4-イミダゾリジンジオン 1.7 g を得た。

質量分析値 (m/z) : FAB Pos. 270 ($M^+ + 1$, base peak)

核磁気共鳴スペクトル (90 MHz, $DMSO-d_6$, TMS 内部標準)

δ : 3.99 (2H, s), 4.53 (2H, s), 7.25

~ 7.60 (4H, m), 8.15 (1H, br).

参考例 3

サリチルアルデヒド 5.00 g の DMF 溶液 50 ml に氷冷下水素化ナトリウム (60%油性) 1.70 g を加え 30 分間攪拌した。次いでメチルクロロメチルエーテル 3.1 ml を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加えトルエン (100 ml \times 3) で抽出した。有機抽出層を飽和食塩水で洗浄後硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した後、真空乾燥してクルードの 2-(メトキシ)メチルベンズアルデヒド 6.8 g を得た。

2-(メトキシ)メチルベンズアルデヒド 6.8 g のエタノール溶液 100 ml に氷冷下水素化ほう素ナトリウム 1.00 g を加え、2 時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去した後、水 (100 ml) を加え塩化メチレン (100 ml \times 3) で抽出した。有機抽出層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル = 10 : 1) より精製して 2-(メトキシ)メトキシベンズアルコール 6.7 g を得た。

質量分析値 (m/z) : FAB Pos. 169 ($M^+ + 1$, base peak)

核磁気共鳴スペクトル (90 MHz, DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 3.40 (3H, s), 4.54 (2H, d), 4.99 (1H, dd), 5.19 (2H, s), 6.90~7.50 (4H, m).

参考例 4

2-(メトキシ)メトキシベンジルアルコール 6.7 g の塩化メチレン溶液 50 ml に氷冷下メタンスルホニルクロリド 3.7 ml, トリエチルアミン 8.3 ml を加え 2 時間攪拌した。次に反応液に

メタノール 5 ml を加えた後、室温で 15 分間攪拌した後、飽和重曹水 (200 ml) を加え、塩化メチレン (200 ml × 3) で抽出した。有機抽出層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、更に真空乾燥してクルードの 2- (メトキシ) メトキシーメタン スルホニルオキシメチルベンゼン 7.5 g を得た。続いてこのクルードにアセトニトリル 100 ml を加え溶解し、ヘキサメチレンジイミン 20 ml, 炭酸カリウム 11.0 g を加え 2 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、塩をろ過し、ろ液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 50 : 1) により精製して 2- (メトキシ) メトキシー (ヘキサヒドロ-1-アゼピニル) メチルベンゼン 3.8 g を得た。

質量分析値 (m/z) : FAB Pos. 250 ($M^+ + 1$, base peak)

核磁気共鳴スペクトル (90 MHz, CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.63 (8H, s), 2.68 (4H, s), 3.49 (3H, s), 3.69 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.85~7.60 (4H, m).

参考例 5

2- (メトキシ) メトキシー (ヘキサヒドロ-1-アゼピニル) メチルベンゼン 3.8 g の THF 溶液 70 ml に氷冷下 *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (1.60 N) 11.4 ml を加え 30 分攪拌した後、DMF 2.0 ml を加え 15 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml × 3) で抽出した。有機抽出層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 35 : 1) により精製して 3- (ヘキサヒドロ-1-アゼピニル) メチル-2- (メトキシ) メトキシベンズアルデヒド 3.7 g を得た。

質量分析値 (m/z) : FAB Pos. 278 ($M^+ + 1$, base peak)

核磁気共鳴スペクトル (90 MHz, CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.62 (8H, s), 2.64 (4H, br), 3.59 (3H, s), 3.68 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.22 (1H, d), 7.68~7.95 (2H, m), 10.34 (1H, s).

参考例 6

2, 4-イミダゾリジンジオン 2.0 g, ベンジルブロミド 3.0 ml, 水素化ナトリウム (60% 油性) 800 ml を用いて参考例 2 の方法に従い, 3-ベンジル-2, 4-イミダゾリジンジオン 1.57 g を得た。

質量分析値 (m/z) : FAB Pos. 191 (M⁺ + 1, base peak)

核磁気共鳴スペクトル (90 MHz, CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 3.95 (2H, d), 4.61 (2H, s), 6.01 (1H, br), 7.20~7.50 (5H, m).

実施例 1

ジイソプロピルアミン 3.3 g のテトラヒドロフラン溶液 (150 ml) にアルゴン気流下, -78℃ にてブチルリチウム 20 ml を滴下し, 20 分攪拌後エチル N-ベンジルアミノカルボニルアミノアセテート 3.35 g のテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) を滴下し 50 分攪拌した。5-(1-ヘキサヒドロアゼピニル)メチルチオフェン-2-カルボキサルデヒド 3 g のテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) を滴下し, さらに 1 時間 45 分攪拌した。飽和食塩水溶液で反応を停止し, 酢酸エチルで抽出を行ない, 有機層を飽和食塩水で洗浄後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を減圧留去後, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, クロロホルム:メタノール:濃アンモニア水 (200:10:1) の混液にて溶出し, 3-ベンジル-5-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-

アルファーヒドロキシー-2-テニル]-2, 4-イミダゾリジンジ
オン0.4 gを得た。

質量分析値 (m/z) : F A B Pos. 414.5 ($M^+ + 1$, base
peak)

核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$, TMS 内部標
準)

δ : 1.50~1.67 (8H, m), 2.52~2.66 (4H,
m), 3.72 (2H, s), 4.22 (1H, d, $J =$
2.4 Hz), 4.58 (1H, d, $J = 14.7$ Hz),
4.64 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 5.29 (1H,
d, $J = 2.4$ Hz), 6.10 (1H, broad),
6.71 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.81 (1H,
d, $J = 3.4$ Hz), 7.20~7.31 (5H, m).

実施例 2

5-(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチルチオフエン-2-
カルボキサアルデヒド1.00 g, N-(ベンジルアミノカルボニ
ル)グリシンエチルエステル1.06 gのエタノール溶液50 ml
に, ナトリウムエトキシド609 mgを加え室温にて一昼夜攪拌し
た。反応液を減圧下濃縮後, 水(30 ml)を加え, クロロホルム
(20 ml \times 3)で抽出した。有機抽出層を硫酸ナトリウムで乾燥
後, 減圧下溶媒留去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ト
ルエン/酢酸エチル/メタノール=6:2:1)により精製後, イ
ソプロパノール/メタノールより再結晶して3-ベンジル-5-[5
-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-テニリデン]
-2, 4-イミダゾリジンジオン1.02 gを得た。

融点: 175~176°C

核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$, TMS 内部標
準)

δ : 1. 55 (8H, s), 2. 65~2. 68 (4H, m),
3. 84 (2H, s), 4. 77 (2H, s), 6. 88
(1H, d), 6. 90 (1H, s), 7. 06 (1H,
d), 7. 27~7. 52 (5H, m).

実施例 3

アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン 1. 3 ml の THF 溶液 30 ml を -78°C に冷却し、*n*-ブチルリチウム (1. 69 N ヘキサン溶液) 5. 3 ml を加え 30 分間攪拌した。次いで 3-ベンジル-1-メチル-2, 4-イミダゾリジンジオン 1. 90 g の THF 溶液 10 ml を加え 30 分間攪拌した。更に 5-(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル) メチルチオフェン-2-カルボキサルデヒド 2. 00 g の THF 溶液 10 ml を加え 1 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水 100 ml を加え酢酸エチル (100 ml \times 3) で抽出した。有機抽出層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水 = 350 : 10 : 1) により精製し、低極性のジアステレオマー 1. 25 g を得た。このフリーベースを酢酸エチル 50 ml に溶解し、氷冷下 4 N 塩酸/酢酸エチル 2 ml を加えて析出した結晶をろ取し、エタノールより再結晶して 3-ベンジル-5-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル) メチル]-アルファ-ヒドロキシ-2-テニル]-1-メチル-2, 4-イミダゾリジンジオン塩酸塩 1. 30 g を得た。

融点 : $204 \sim 205^{\circ}\text{C}$

核磁気共鳴スペクトル (500 MHz, DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 1. 52~1. 90 (8H, m), 2. 53 (3H, s),
3. 01~3. 30 (4H, m), 4. 46~4. 60 (5H,
m), 5. 34 (1H, s), 7. 10 (1H, d), 7.

2.1 ~ 7.36 (6H, m), 11.03 (1H, br).

実施例 4

実施例 3 と同様にして 3-(3-ブロモフェニル)メチル-2, 4-イミダゾリジンジオンと, 5-(1-ヘキサヒドロアゼピニル)メチルチオフェン-2-カルボキサアルデヒドから, 3-(3-ブロモフェニル)メチル-5-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-アルファ-ヒドロキシ-2-テニル]-2, 4-イミダゾリジンジオン塩酸塩を得た。

融点: 215 ~ 216 °C

核磁気共鳴スペクトル (500 MHz, DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ: 1.52 ~ 1.80 (8H, m), 3.17 ~ 3.40 (4H, m), 4.35 (2H, dd), 4.44 (2H, s), 4.57 (1H, d), 5.23 (1H, s), 6.48 (1H, d), 6.82, 6.90 (2H, s × 2), 7.16 ~ 7.50 (4H, m), 8.62 (1H, s), 10.40 (1H, br).

実施例 5

3-(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル-2-(メトキシ)メトキシベンズアルデヒド 1.30 g, 3-ベンジル-2, 4-イミダゾリジンジオン 0.89 g のメタノール溶液 50 ml にナトリウムメトキシド 506 mg を加え一昼夜攪拌した。反応液に水 200 ml を加え析出した結晶をろ取し, ジエチルエーテルより再結晶して 3-ベンジル-5-[3-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-(メトキシ)メトキシベンジリデン]-2, 4-イミダゾリジンジオン 1.14 g を得た。

融点: 167 ~ 168 °C

核磁気共鳴スペクトル (500 MHz, CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.63 (8H, s), 2.63 (4H, m), 3.52 (3H, s), 3.70 (2H, s), 4.77 (2H, s), 4.94 (2H, s), 6.76 (1H, s), 7.10~7.60 (8H, m), 10.78 (1H, br).

実施例 6

3-ベンジル-5-[3-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-(メトキシ)メトキシベンジリデン]-2,4-イミダゾリジンジオン 300 mg のメタノール溶液 (5 ml) に 6 N 塩酸 5 ml を加え 6 時間攪拌した。反応液を減圧下溶媒留去し、エタノールより再結晶して 3-ベンジル-5-[3-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-2-ヒドロキシベンジリデン]-2,4-イミダゾリジンジオン塩酸塩 1/4 水和物 250 mg を得た。

融点 : 214 ~ 215 °C

核磁気共鳴スペクトル (500 MHz, DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 1.62, 1.82 (8H, s × 2), 2.50 (4H, s), 4.33 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.25~7.37 (5H, m), 7.50 (1H, d), 7.61 (1H, d), 9.85 (1H, s), 10.75 (1H, s).

実施例 7

実施例 5 と同様にして 3-(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチルベンズアルデヒドと 3-ベンジル-2,4-イミダゾリジンジオンから 3-ベンジル-5-[3-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピ

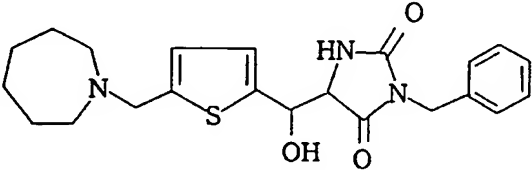
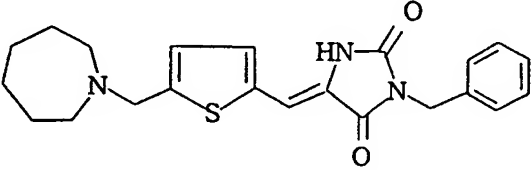
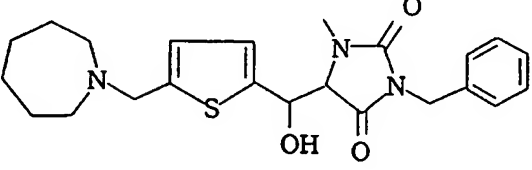
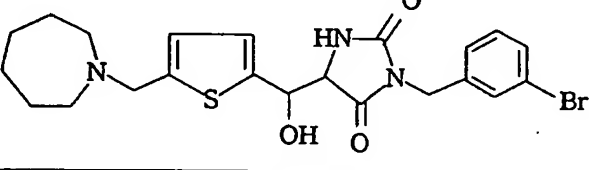
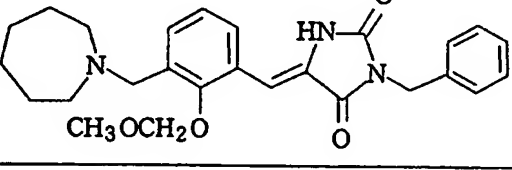
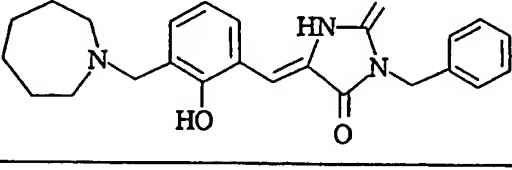
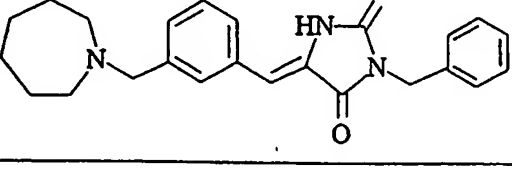
ニル) メチル] ベンジリデン] - 2, 4 - イミダゾリジンジオン 760 mg
を得た。

融点: 169 ~ 170 °C

核磁気共鳴スペクトル (500 MHz, CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.56 (8H, s), 2.57 (4H, s), 3.62
(2H, s), 4.67 (2H, s), 6.55 (1H,
s), 7.27 ~ 7.53 (9H, m).

以上、実施例で得られた化合物の化学構造式を下表に示す。

実施例	化学構造式
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

また代表的な化合物は実施例に記載されているもののほかに前述の製造法、実施例の製造法及び通常 of 当業者によって公知のそれらの変法を用いて合成することができ、特別の実験を必要とせずに以下の化合物を得ることができる。

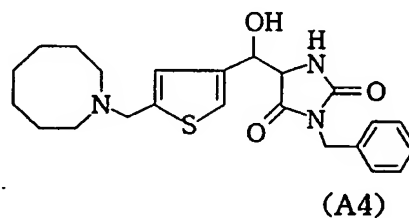
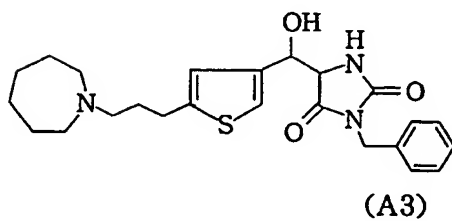
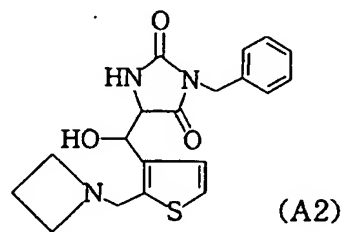
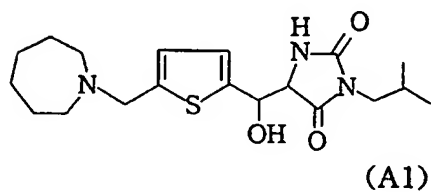
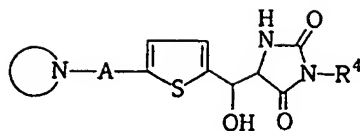
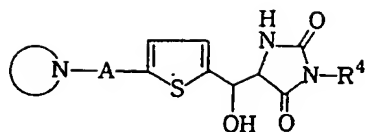


表 2



实施例 番 号	N环	A	R ⁴	实施例 番 号	N环	A	R ⁴
A5		CH ₂		A20		CH ₂	
A6		(CH ₂) ₂		A21		CH ₂	
A7		CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	A22		CH ₂	
A8		CH ₂		A23		CH ₂	
A9		(CH ₂) ₂		A24		CH ₂	
A10		(CH ₂) ₂		A25		CH ₂	
A11		CH ₂		A26		CH ₂	
A12		CH ₂		A27		CH ₂	
A13		CH ₂		A28		CH ₂	
A14		CH ₂		A29		CH ₂	
A15		CH ₂		A30		CH ₂	
A16		CH ₂		A31		CH ₂	
A17		(CH ₂) ₂	CH ₃ CH ₂ -	A32		CH ₂	
A18		CH ₂		A33		CH ₂	
A19		CH ₂		A34		CH ₂	

表 3



実施例 番 号	N環	A	R ⁴	実施例 番 号	N環	A	R ⁴
A35		CH ₂		A50		CH ₂	CH ₃ -
A36		CH ₂		A51		CH ₂	H ₃ CCH ₂ -
A37		CH ₂		A52		CH ₂	
A38		CH ₂		A53		CH ₂	CH ₃ -
A39		CH ₂		A54		CH ₂	
A40		CH ₂		A55		CH ₂	
A41		CH ₂		A56		(CH ₂) ₂	
A42		CH ₂		A57		CH ₂	CH ₃ -
A43		CH ₂	H ₂ N-CH ₂ -	A58		CH ₂	
A44		CH ₂	O ₂ N-CH ₂ -	A59		CH ₂	
A45		CH ₂	HO-CH ₂ -	A60		(CH ₂) ₂	
A46		CH ₂	H ₃ COCH ₂ -	A61		CH ₂	C ₂ H ₅ -
A47		CH ₂	H ₃ CCOCH ₂ -				
A48		(CH ₂) ₂					
A49		(CH ₂) ₃					

処 方 例

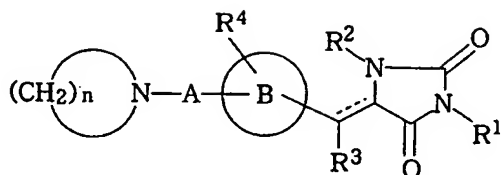
つぎに、本発明化合物の医薬としての処方例を挙げる。

組 成	3 0 m g 錠
実施例 1	3 0 m g
乳 糖	6 5
コンスターチ	1 6
ヒドロキシプロピルセルロース	4 . 5
カルボキシメチルセルロースカルシウム	8 . 8
ステアリン酸マグネシウム	0 . 7
合 計	1 2 0 m g

実施例 1 1 5 0 g，乳糖 3 2 5 g，コンスターチ 8 0 g を流動造粒コーティング装置を使用して均一に混合した。これに 1 0 % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 2 2 5 g を噴霧して造粒した。乾燥後，2 0 メッシュに通し，これにカルボキシメチルセルロースカルシウム 1 9 g，ステアリン酸マグネシウム 8 . 5 g を加え，ロータリー打錠機で 7 mm × 8 . 4 R の臼杵を使用して 1 錠当たり 1 2 0 m g の錠剤とした。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

n : 2 ~ 9 の整数

A : 低級アルキレン基

B 環 : チオフェン環又はベンゼン環

R^1 , R^2 : 同一又は異なって水素原子, 又は置換若しくは未置換の低級アルキル基あるいはアラルキル基

R^3 : 水素原子又は水酸基

R^4 : 水素原子, 低級アルキル基, 水酸基, 低級アルコキシ基
又は低級アルコキシ低級アルコキシ基

----- : 単結合又は二重結合)

で示されるイミダゾリジンジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

2. B 環がチオフェン環である請求の範囲 1 記載のイミダゾリジンジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

3. B 環がベンゼン環である請求の範囲 1 記載のイミダゾリジンジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

4. 3-ベンジル-5-[5-[(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)メチル]-アルファーヒドロキシ-2-テニル]-2, 4-イミダゾリジンジオン又はその製薬学的に許容される塩。

5. 請求の範囲 1 ~ 4 記載のイミダゾリジンジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

6. 抗PCP（フェンサイクリジン）薬である請求の範囲5記載の医薬組成物。
7. 抗PCP（フェンサイクリジン）薬が向精神薬、抗精神分裂病薬、抗痴呆薬、痴呆に伴う問題行動改善薬、小児期の精神遅滞の治療薬及び／又は自閉症の治療薬である請求の範囲6記載の医薬組成物。
8. 請求の範囲1～4記載のイミダゾリジンジオン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする抗PCP（フェンサイクリジン）薬。
9. 向精神薬、抗精神分裂病薬、抗痴呆薬、痴呆に伴う問題行動改善薬、小児期の精神遅滞の治療薬及び／又は自閉症の治療薬としての請求の範囲8記載の抗PCP（フェンサイクリジン）薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/00817

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D403/10, 409/06, 409/14, 233/64, 233/96, A61K31/55,
31/415, 31/395, 31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D403/10, 409/06, 409/14, 233/64, 233/96, A61K31/55,
31/415, 31/395, 31/445

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 54-160373, A (Lilly Industries, Ltd.), December 19, 1979 (19. 12. 79), Claim & EP, 5647, A	1 - 9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

August 1, 1995 (01. 08. 95)

Date of mailing of the international search report

September 5, 1995 (05. 09. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁶ C07D403/10, 409/06, 409/14, 233/64, 233/96, A61K31/55, 31/415, 31/395, 31/445		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁶ C07D403/10, 409/06, 409/14, 233/64, 233/96, A61K31/55, 31/415, 31/395, 31/445		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 54-160373, A (リリー・インダストリーズ・リミ テッド), 19.12月. 1979 (19.12.79), 特許請求の範囲 & EP, 5647, A	1-9
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日 の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため に引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 01.08.95	国際調査報告の発送日 05.09.95	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 池田 正 人	4 C 7 6 0 2
電話番号 03-3581-1101 内線		3454